



УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ – ШТИП
ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ
ВТОР ЦИКЛУС СПЕЦИЈАЛИСТИЧКИ СТУДИИ

Бошко Ѓорѓиевски

**Одредување на парапротеин во серум и урина
со електрофореза за дијагностицирање на мултипен миелом
(ММ), искуства на ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија
за период од 2015 до 2017 година**

СПЕЦИЈАЛИСТИЧКИ ТРУД

Штип, 2019



UNIVERZITY OF GOCE DELCHEV – STIP

FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Professional Studies

Bosko Gjorgievski

**Determination of paraprotein in serum and urine
with electrophoresis for diagnosing multiple myeloma (MM),
experiences at the PHI University Clinic for Hematology
for the period from 2015 to 2017**

SPECIALIST THESIS

Stip, 2018

Комисија за оценка и одбрана

Ментор Проф. д-р Биљана Ѓорѓеска

Член: Проф. д-р Данијела Јаничевиќ-Ивановска

Член: Проф. д-р Милка Здравковска

Благодарница

Јас, Бошко Ѓорѓиевски, студент на Универзитетот „Гоце Делчев“ – Штип, сакам да ѝ искажам голема благодарност на мојата менторка проф. д-р Биљана Ѓорѓеска за целокупната помош со нејзината стручност и професионализам да го изработам мојот специјалистички труд, целосно посветувајќи се со својот професионализам, знаење и искуство, што ми беше од голема помош за конечно оформување на трудот.

Одредување на парапротеин во серум и урина со електрофореза за дијагностицирање на мултипен миелом (ММ), искуства на ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија за период од 2015 до 2017 година

Краток извадок:

Вовед:

Мултипен миелом (ММ) е клонално заболување со пролиферација на матурни Б-клетки (плазма клетки) во коскениот мозок, а се карактеризира со појава на моноклонална имуноглобулинска фракција (М компонента, парапротеин) во серумот или, понекогаш, само при електрофореза на урина. Бенигната форма (МГУС или моноклоналната гамапатија со неодредено значење) е околу 100 пати почеста од миеломот.

Цел на трудот:

Цел на овој труд е да се прикаже дијагностицирање на мултипен миелом со одредување на парапротеин во серум и урина со електрофореза, да се утврди застапеност на мултипен миелом кај пациенти во Р. Македонија во период од 2015 до 2017 година и податоците да се анализираат во зависност од возраста, полот и местото на живеење.

Материјали и методи:

Анализирани се податоци од пациенти со мултипен миелом кои се дијагностицираат и лекуваат на ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија. Податоците се собрани во период од три години, од 2015 до 2017. Опфатени се пациенти на возраст над 40 години.

Овој труд е изработен во лабораторијата на ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија.

Резултати:

Во 2015 година се регистрирани 19 пациенти со мултипен миелом, во 2016 година се регистрирани 22 пациенти со мултипен миелом, а во 2017 година се регистрирани 25 пациенти со мултипен миелом.

Според полот, оваа болест е повеќе застапена кај машкиот пол. Според возрасната категорија, најмногу е застапена кај пациенти на околу 70 години.

Заклучок:

Мултипниот миелом е најчестиот примарен рак на коските. Тоа е малиген тумор на коскената срцевина. Појавата на мултипниот миелом е приближно кај пет до седум лица на 100.000 лица секоја година. Повеќето случаи се забележани кај пациенти на возраст помеѓу 50 и 70 години.

Податоците што сум ги обработил во овој специјалистички труд се совпаѓаат со податоците на СЗО.

Клучни зборови: мултипен миелом, дијагностицирање, лабораториски тестови, лекување.

Determination of paraprotein in serum and urine with electrophoresis for diagnosis of multiple myeloma (MM), experiences of the PHI University Clinic for hematology for the period from 2015 to 2017

Abstract

Introduction:

Multiple myeloma (MM) is a clonal disease with the proliferation of B-B cells (plasma cells) in the bone marrow, and is characterized by the appearance of a monoclonal immunoglobulin fraction (M component, paraprotein) in the serum or, sometimes, only in urine determined by the electrophoresis. Benign form (MGUS or monoclonal gammopathy of indeterminate significance) is about 100 times more common than myeloma.

Goals of labor:

The goals of this work are to display the possibility of diagnose of multiple myeloma with the determination of paraprotein in serum and urine with electrophoresis, to determine the presence of multiple myeloma in patients in the Republic of Macedonia in the period from 2015 to 2017 and to analyze the data depending of age, sex and place of residence.

Materials and Methods:

The data of patients with multiple myeloma who are diagnosed and treated at the PHI University Clinic for Hematology have been analyzed. The data were collected over a period of three years from 2015 to 2017. Patients over the age of 40 years are covered.

This paper was developed in the laboratory of the PHI University Clinic of Hematology.

Results:

In 2015, 19 patients with multiple myeloma were registered, in 2016, 22 patients with multiple myeloma were registered, and in 2017, 25 patients with multiple myeloma were registered.

According to sex, this disease is more common in the male population. According to the age category, it is most present in patients about 70 years.

Conclusion:

Multiple myeloma is the most common primary bone cancer. It is a malignant tumor of the bone marrow. The occurrence of multiple myeloma is approximately in five to seven people per 100,000 people every year. Most cases have been reported in patients aged between 50 and 70 years.

The data I have covered in this paper coincide with the WHO data.

Key words: multiple myeloma, diagnosis, laboratory tests, treatment.

СОДРЖИНА

ВОВЕД	10
1.1 Мултипен миелом.....	11
1.2 Симптоми	12
1.3 Ризик-фактори	14
1.4 Компликации.....	15
1.5 Карактеристики на мултипен миелом	17
1.6 Дијагноза на мултипен миелом	18
1.7 Терапија	30
1.8 Податоци за заболени пациенти според СЗО за Р. Македонија	31
1.9 Податоци за епидемиологијата на мултипен миелом во светот	32
2. ЦЕЛИ НА СПЕЦИЈАЛИСТИЧКИОТ ТРУД	35
3. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ	35
4. РЕЗУЛТАТИ	36
4.1 Резултати за пациенти со мултипен миелом за 2015 година	36
4.2. Резултати за пациенти со мултипен миелом во 2016 година	39
4.3 Резултати за пациенти со мултипен миелом за 2017 година	43
5. ДИСКУСИЈА	48
6. ЗАКЛУЧОЦИ	49
7. КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА	50

ВОВЕД

Мултиплен миелом е рак на плазма клетките, вид бели крвни клетки присутни во коскената срцевина. Плазма клетките се одговорни за синтеза на протеини наречени антитела кои помагаат во борбата против инфекции.

Кај мултипниот миелом група плазма клетки (миелома клетки) се канцерни и се мултиплицираат, зголемувајќи го бројот на плазма клетки над нормала. Бидејќи овие клетки произведуваат протеини (антитела), бројот на абнормални протеини во крвта исто така може да се покачи. Проблемите што се појавуваат од мултипниот миелом се одразуваат на коските, имунолошкиот систем, бубрезите и бројот на црвени крвни клетки.

Иако точната причина не е позната, познато е дека мултипниот миелом започнува со една абнормална плазма клетка во коскената срцевина – меко, продуцирачко ткиво на крв кое го исполнува центарот на коските. Оваа клетка понатаму почнува да се дели.

Бидејќи абнормалните клетки не созреваат и потоа да изумрат како нормалните клетки, тие се акумулираат и со време ја нарушуваат продукцијата на нормални клетки. Во здрава коскена срцевина помалку од 5 % од клетките се плазма клетки. Кај луѓе со мултиплен миелом повеќе од 10% од клетките може да бидат плазма клетки.

Бидејќи миелом клетките во мал број циркулираат во крвта, може да населат и други коскени срцевини во останатите делови од телото. Затоа болеста се нарекува мултиплен миелом. Неконтролираниот раст на плазма клетките може да ги оштети коските и окоlnото ткиво. Исто така, може ја намали способноста на имунолошкиот систем да се бори со инфекциите преку инхибиција на способноста за создавање нормални антитела.

Мултипниот миелом речиси секогаш започнува како релативно бенигна состојба наречена моноклонална гамопатија од недефинирано значење (MGUS).

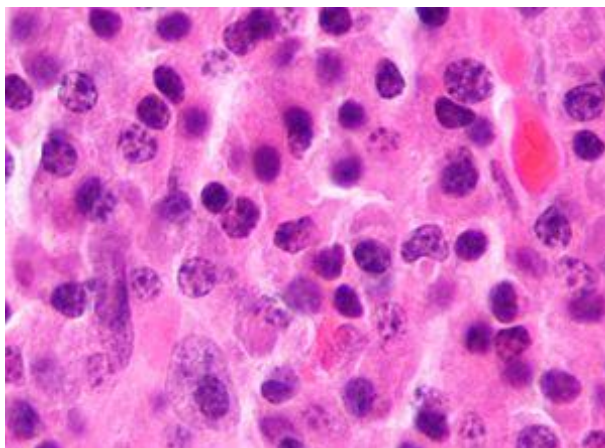
1.1 Мултипен миелом

ММ е клонално заболување со пролиферација на матурни Б-клетки (плазма клетки) во коскениот мозок, а се карактеризира со појава на моноклонална имуноглобулинска фракција (М-компонента, парапротеин) во серумот или, понекогаш, само при електрофореза на урина.

„Бенигната“ форма (МГУС или моноклоналната гамапатија со неодредено значење) е околу 100 пати почеста од миеломот.

Заболуваат, главно, средовечни и постари пациенти.

Пациент што нема симптоми на болеста обично не се лекува, додека пациент што е со симптоми, активно се лекува.



Слика бр.1 (Мултипен миелом)

Picture no.1 (Multiple myeloma)

Иако сè уште не се откриени причините за промените, откриено е дека речиси сите луѓе со мултипен миелом имаат генски абнормалности во плазма клетките кои најверојатно придонесуваат за развој на рак.

Генските абнормалности асоцирани со мултипниот миелом вклучуваат:

- Дефект поврзан со хромозомот 14, во кој дел од еден хромозом преминува на друг хромозом (транслокација);
- Дополнителни копии од одреден хромозом (хипердиплиодија);
- Абнормалност при која дел или целиот хромозом 13 недостига.

Мултипниот миелом речиси секогаш започнува како релативно бенигна состојба наречена моноклонална гамопатија од недефинирано значење (MGUS). Секоја година околу 1 процент од луѓето со MGUS развиваат мултипен миелом или некој друг канцер.

MGUS, како и мултипниот миелом, се одликува со присуството на М-протеини – кои се продуцираат од абнормални плазма клетки – во крвта. Меѓутоа, при MGUS не се случуваат промени во телото.

1.2 Симптоми

Знаците и симптомите на мултипниот миелом може да варираат кај различни пациенти. Во почетен стадиум болеста може да не даде никакви симптоми (прикриен мултипен миелом).

Како што болеста напредува, најверојатно е дека ќе се појави барем еден од четирите вообичаени проблеми при мултипен миелом, кои вклучуваат:

- Високо ниво на калциум во крвта

Ова се случува кога калциум од коските што се афектирани се појавува во крвта. Високо ниво на калциум предизвикува жед, гадење, констипација, губиток на апетит и конфузност.

- Колапс на бубрезите

Високи нивоа на одредени видови абнормални моноклонални протеини (М-протеини), кои се нарекуваат лесни вериги на Бенс Џонсонови протеини, ги оштетуваат бубрезите. Миеломениот протеин може да ги оштети бубрезите. На

почетокот ова не предизвикува никакви симптоми, но знаци на оштетување на бубрезите може да се видат при испитување на крв или уринарен тест.¹

Бубрезите ја губат способноста да се ослободат од вишокот сол, течност и отпадни производи од телото.

Ова може да доведе до симптоми како што се: слабост, недостиг на здив, чешање, отекување на нозете.

- Умор асоциран со анемија

Овој вид умор се појавува бидејќи миелома клетките ги заменуваат црвените крвни зрнца, кои носат кислород, во коскената срцевина.

- Оштетување на коските и фрактури

Оштетувањата што се појавуваат на коските како резултат на мултипниот миелом се нарекуваат „остеолитички“ или „литички“. Болките во коските се вообичаен симптом, особено во грбот, карлицата, ребрата и черепот.

Овие четири проблеми најчесто се означени со акронимот КБАК (CRAB), што се однесува на нарушеното ниво на калциум, бубрезите, анемијата и коските.

Симптоми на нервниот систем

Ако миеломот ги ослабува коските во 'рбетот, тие можат да притискаат на 'рбетните нерви. Ова се нарекува компресија на 'рбетниот мозок и може да предизвика: ненадејна болка во грбот, вкочанетост, најчесто во нозете, мускулна слабост најчесто во нозете.

Ако компресијата на 'рбетниот мозок не се лекува веднаш, постои можност за постојана парализа.

¹ Wadhera RK et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a systematic review. Mayo Clin Proc.

Хипервискозност

Кај некои пациенти големи количини миеломски протеин може да предизвикаат крвта да се „згусне“. Оваа појава се нарекува хипервискозитет. Може да го забави протокот на крв во мозокот и да предизвика: збунетост, вртоглавица, симптоми на мозочен удар, како слабост на едната страна од телото и нејасен говор.

Пациенти со овие симптоми треба да се јават кај нивниот лекар. Отстранувањето на протеинот од крвта е со процедура наречена плазмафереза.

Други знаци и симптоми на мултипен миелом може да бидат:

- Повторувачки инфекции – како пневмонија, синуситис, инфекции на мочниот меур или бубрезите, инфекции на кожата;
- Губиток на тежина;
- Слабост или намалена осетливост во нозете.

1.3 Ризик-фактори

Мултипниот миелом не е заразен. Најголем дел од луѓето со мултипен миелом немаат точно идентификувани ризик-фактори за болеста.

Некои од ризик-факторите што можат да влијаат врз појавата на болеста се:

- Возраст

Најголем дел од луѓето кај кои се јавува мултипен миелом се постари од 50 години, а се дијагностицира во нивните 60 години. Има регистрирано појава на мултипен миелом и кај луѓе помлади од 40 години.

- Пол

Почесто се јавува кај мажи отколку кај жени.

- Раса

Афроамериканците имаат двапати поголеми шанси за развој на мултипен миелом отколку белците.²

- Историја за постоење на MGUS – моноклонална гамопатија од недефинирано значење. Секоја година 1% од луѓето со MGUS во САД развиваат мултипен миелом.
- Дебелина

Ризикот за мултипен миелом е поголем кај луѓе со прекумерна тежина.

Други фактори што го зголемуваат ризикот за појава на мултипен миелом се изложеност на радијација и работа во бензинската индустрија.

1.4 Компликации

- Оштетен имунитет

Клетките на миеломот ја инхибираат продукцијата на антитела потребни за нормален имунитет. Мултипниот миелом ги прави пациентите подложни на инфекции како пневмонија, синуситис, инфекции на бубрезите и мочниот меур.

- Проблеми со коските

Мултипниот миелом може да влијае врз коските доведувајќи до нивна ерозија и фрактури. Поради тоа, може да дојде и до компресија на 'рбетниот столб. Знаците што ѝ претстојат на оваа медицински итна состојба вклучуваат слабост, па дури и парализа на нозете.

- Нарушена функција на бубрезите

Мултипниот миелом може да предизвика проблеми со функционирањето на бубрезите, вклучувајќи и тотално откажување на нивната функција. Високите нивоа

²Kyle RA et al. IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma.

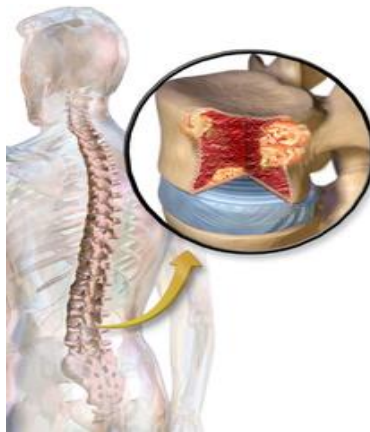
на калциум во крвта кои се резултат на ерозијата на коските може да ја попречат нормалната функција на бубрезите на филтрирање на крвта. Протеините што се произведуваат од клетките на миеломот може да ги предизвикаат истите проблеми, особено при дехидратација.

➤ Анемија

Бидејќи клетките на ракот ги истиснуваат нормалните крвни клетки, мултипниот миелом може да предизвика анемија и други проблеми со крвта.

Настанување на болеста

Кога В-клетките реагираат на инфекција, тие созреваат и се претвораат во плазма клетки. Плазма клетките ги прават антителата (исто така, наречени имуноглобулини) кои го помагаат телото и го убиваат бактериите. Плазма клетките се наоѓаат главно во коскената срцевина. Коскената срцевина е меко ткиво во коските. Покрај плазма клетките, нормалната коскена срж е исто така дом за други крвни клетки, како што се црвените клетки, белите клетки и тромбоцитите.



Слика бр.2 (Настанување на болеста)

Picture no.2 (Occurrence of the disease)

Генерално, кога плазма клетките стануваат канцерогени и растат надвор од контрола, ова заболување се нарекува мултиплен миелом.

Плазма клетките прават абнормален протеин (антитело) познат по неколку различни имиња како: моноклонален имуноглобулин, моноклонален протеин (М-протеин), М-скок или парапротеин. Меѓутоа, постојат други нарушувања на плазма клетки кои исто така имаат абнормални плазма клетки, но не ги исполнуваат критериумите за да се наречат активен мултипен миелом.

Овие други нарушувања на плазма клетките вклучуваат:

- Моноклонална гамапатија со неодредено значење (МГНЗ);
- Смолдеринг миелом (СМ);
- Солитарен плазмацитом;
- Амилоидоза со лесни синџири.

1.5 Карактеристики на мултипен миелом

➤ Панцитопенија

Кај мултипен миелом прекумерниот раст на плазма клетките во коскената срцевина може да ги потисне нормалните клетки кои формираат крв, што доведува до ниски вредности на сите елементи на крвната слика.

Ова може да предизвика анемија (недостиг на црвени крвни клетки). Луѓето со анемија се чувствуваат слаби и заморени.

Мултипниот миелом, исто така, може да предизвика нивото на тромбоцити во крвта да стане ниско (наречено тромбоцитопенија). Ова може да доведе до кржавење и модринки.

Може да се развие и леукопенија (недостиг на нормални бели крвни клетки). Ова може да доведе до инфекции.

➤ Коскени нарушувања

Клетките на миеломот, исто така, интерферираат со клетките кои помагаат да се зајакнат коските. Коските постојано се ремоделираат за да бидат силни. Двата вида коскени клетки работат заедно за да ги одржат коските здрави и силни:

Остеокластите ја раскинуваат старата коска

➤ **Остеобластите градат нова коска**

Миеломските клетки прават супстанција која им наложува на остеокластите да го забрзаат раскинувањето на коската. Така старата коска се распаѓа, без нова коска да ја замени, правејќи ги коските слаби и лесно кршливи. Скршените коски се голем проблем кај луѓето со миелом. Ова зголемување на коскените растројства, исто така, може да ги зголеми нивоата на калциум во крвта. Проблемите предизвикани од високи нивоа на калциум ќе ги дискутираме во знаците и симптомите на мултипниот миелом.

➤ **Инфекции**

Абнормалните плазма клетки не можат да го заштитат телото од инфекции. Како што споменавме претходно, нормалните плазма клетки произведуваат антитела кои ги напаѓаат микроорганизмите. Кај мултипниот миелом, клетките на миеломот не функционираат како нормалните плазма клетки, така што антителата за борба против инфекцијата не можат да се создадат. Антителата создадени од клетките на миеломот не помагаат во борбата против инфекциите. Тоа е така затоа што клетките на миеломот се само многу копии од иста плазма клетка - сите прават копии од исти точни (или моноклонални) антитела.

➤ **Бубрежни нарушувања**

Миеломските клетки прават антитела кои можат да им наштетат на бубрезите, што доведува до оштетување на бубрезите, па дури и откажување на бубрезите поради таложење на моноклонални протеини во тубулите на бубрезите.

1.6 Дијагноза на мултипен миелом

Докторот може да забележи знаци на постоење на мултипен миелом уште пред тие да се манифестираат – преку испитувања на крвта и урината за време на рутински

физикален преглед. Ако пациентот сè уште нема развиено симптоми, овие тестови се повторуваат на неколку месеци за да се следи болеста, да може лекарот да утврди дали болеста прогресира и да го изнајде најдобриот можен третман врз основа на резултатите од тестовите.

Испитување на крв и урина. Крвен тест наречен серум протеин електрофореза ги одделува крвните протеини и со него може да се детектираат моноклоналните протеини (М-протеини).

Дел од М-протеините може да се детектираат и преку испитување на урината. Кога М-протеините ќе се најдат во крвта, тие се нарекуваат Бенс Џонсонови протеини. Моноклоналните протеини може да се знак за постоење на мултипен миелом, но може да се јават и при други состојби.

Доколку при тестирање се откријат моноклонални протеини, ќе треба да се направат дополнителни тестирања за да се измерат бројот на крвни клетки, нивото на калциум во крвта, нивото на уреа и креатинин, а исто така лекарот може да направи тест за постоење на бета-2-микроглобулин, друг протеин кој го произведуваат клетките на миеломот или, пак, тест за да се утврди процентот на плазма клетки во коскената срцевина.

Имиџинг-техники. Рендген на коските може да покаже дали во нив се среќаваат некои места со помала густина, карактеристични за мултиплиот миелом. Доколку е потребен подобар преглед на коските, може да се користат магнетната резонанса, компјутеризирана томографија или ПЕТ-скен.

Испитување на коскената срцевина. Лекарот може да направи испитување на коскената срцевина преку земање дел од коскената срцевина со помош на игла. Примерокот се испитува под микроскоп за да се потврди или исклучи присутноста на миелома клетки. Дел од земениот примерок се испитува за постоење на хромозомски абнормалности со помош на флуоресцентна *in situ* хибридизација (ФИСХ). Се прават и тестови за да се измери брзината на делење на плазма клетките.

Дијагнозата на мултипен миелом бара еден мајорен критериум и најмалку еден додатен критериум, кој вклучува C1 и C2. Како додаток, заболувањето треба да биде симптоматско и прогресивно.

³Мајорни критериуми

- Парапротеин (М-компонента)
- Плазмоцитоза во коскен мозок (> 30%)
- Плазмоцитом на биопсија
- Парапротеин (М-компонента)
- Серум/плазма: IgG > 35g/l, IgA > 20g/l
- Урина: > 1g/24h

Дополнителни критериуми

- Плазмоцитоза во коскен мозок (10-30%)
- Остеолитички лезии
- Намалување на поликлоналните имуноглобулини во серумот
- IgG < 6g/l
- IgA < 1g/l
- IgM < 0.5g/l

Диференцијална дијагноза

- MGUS (плазма клетки во коскениот мозок < 10%; IgG < 35g/l или IgA < 20g/l, нема остеолитички лезии, нема симптоми)
- Валденстредова (Waldenström) макроглобулинемија
- Лимфоми со парапротеин (М-компонента) во некои случаи

³Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, Clark OA, Miladinovic B, Glasmacher A, Kumar A, Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma. Cochrane Database Syst Rev 2010;

➤ Други ретки заболувања со присутен парапротеин (М-компонента)

Мултипен миелом често се дијагностицира врз основа на тестови, симптоми на пациентот и физички преглед на пациентот.

1. Стернална пункција со наод на плазма клеточен тумор најден со биопсија или најмалку 10% плазма клетки во коскената срж и

2. Најмалку едно од следниве:

Високо ниво на калциум во крвта

Нарушена функција на бубрезите

Ниски црвени крвни клетки (анемија).

Остеопороза на коските од тумор, коска со слика како изгризена од молец пронајдена на следните иследувања (КТ, МРИ, ПЕТ скенирање).

Зголемување на еден вид лесен синџир во крвта, така што еден тип е 100 пати почест од другиот, 60% или повеќе плазма клетки во коскената срцевина.

Тестови за дијагноза на мултипен миелом

Ако симптомите сугерираат дека едно лице може да има повеќе миеломи, се прават повеќе тестови.

Лабораториски тестови

Комплетната крвна слика е тест кој ги мери нивоата на еритроцити, бели клетки и тромбоцити во крвта. Ако има премногу клетки на миелом во коскената срцевина, некои од овие нивоа на крвни клетки може да бидат ниски. Најчестиот наод е нискиот број на црвени крвни клетки (анемија).

Биохемиски тестови

Нивоата на крвен креатинин, албумин, калциум и други електролити треба да бидат проверени.

Нивоата на креатинин покажуваат колку добро функционираат бубрезите. Високите нивоа значат дека бубрезите не функционираат добро. Ова е често кај луѓето со миелом.

Албумин е протеин што се наоѓа во крвта. Ниските нивоа може да се видат кај миелом.

Нивоата на калциум може да бидат високи кај луѓе со напреден миелом. Високи нивоа на калциум (хиперкалцемија) може да предизвикаат симптоми на замор, слабост и конфузија.

Исто така, може да се направи и тест на крв за мерење на нивоата на лактат дехидрогеназа (LDH) и ниво на Б2 микроглобулин. Тие може да бидат корисен показател за прогнозата на пациентот. Високите нивоа значат дека болеста е понапредна и може да има полоша прогноза.

Тестови на урина

Рутински примерок од урина обично се зема за да се бара протеин на миелом кој се филтрира преку бубрегот. Најверојатно, исто така, ќе биде побарано да дадете примерок од урина што е собрана во текот на 24-часовен период, така што може да се мери колку миеломски протеин е присутен. Овие тестови се нарекуваат електрофореза на уринарниот протеин (UPEP) и имунофiksација на урина.

Квантитативни имуноглобулини

Овој тест ги мери нивоата во крвта на различни антитела (исто така наречени имуноглобулини). Постојат неколку различни типови антитела во крвта: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM.

Нивоата на овие имуноглобулини се мерат за да се види дали некој е ненормално висок или низок. Кај повеќекратниот миелом нивото на еден тип може да биде високо најчесто (IgA, IgG), додека другите класи се ниски.

Електрофореза

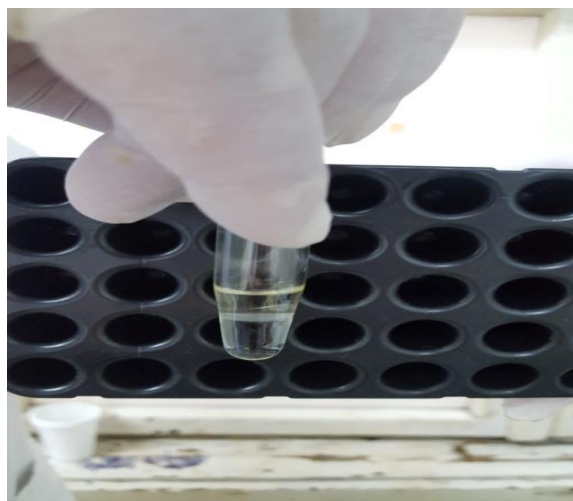
Антителото произведено од миеломските клетки е абнормално бидејќи е моноклонално (сите исти). Серумската протеинска електрофореза (SPEP) е тест кој ги мери квантитативно антителата во крвта и може да најде моноклонално антитело.⁴

Друг тест, наречен имунофиксација или имуноелектрофореза, се користи за да се одреди точниот тип на абнормални антитела (IgG, IgA или некој друг вид), квалитативно го одредува.

Наоѓањето моноклонално антитело во крвта може да биде првиот чекор во дијагностицирањето на мултипен миелом. Овој абнормален протеин е познат по неколку различни имиња, вклучувајќи моноклонален имуноглобулин, моноклонален протеин (М протеин), М-скок или парапротеин.

Антителата се составени од синџири на протеини: 2 долги (тешки) синџири и 2 пократки (лесни) синџири. Понекогаш парчиња на абнормален миеломски протеин се филтрираат преку бубрезите во урината. Овој уринарен протеин, познат како Бенс Џонсонов протеин, е дел од антителото наречено лесен синџир.

⁴Landgren O, Waxman AJ. Multiple myeloma precursor disease. JAMA 2010 Dec 1; 304(21): 2397-404.
Raab MS, Podar K, Breitkreutzl, Richardson PG, Anderson KC, Multiple myeloma. Lancet 2009;



Слика бр.3 Позитивен Бенс Џонс

Picture no.3 Positive Bence Jones

Тестовите што се користат за наоѓање моноклонални антитела во урината се нарекуваат електрофореза на уринарниот протеин (UPEP) и уринарна имунофиксација. Тие се прават најчесто на урина која е собрана во текот на 24-часовен период, а не само на рутински примерок од урина.

Лесни синџири во серум

Овој тест за крв може да ги мери нивоата на лесен синџир во крвта и да се направи кога се бара миелом или амилоидоза со лесен синџир.

Ова е најкорисно од причина што само во ретки случаи на миелом со SPEP не е најден M-протеин. Со SPEP може да се мерат нивоата на непроменети (целосни) антитела, не може да се измери количеството само на лесни синџири.

Овој тест, исто така, го пресметува односот на лесниот синџир што се користи за да се види дали постои еден вид лесен синџир повеќе од другиот. Постојат 2 вида лесни синџири: капа и ламбда. Нормално, тие се присутни во еднакви количини во крвта, давајќи сооднос од 1 до 1. Ако има повеќе од еден вид лесен синџир одошто другиот, односот ќе биде различен, што може да биде знак на миелом.

Парапротеин

Парапротеинот е имуноглобулинскиот продукт на еден плазма клеточен клон и така произведениот имуноглобулин ќе биде од само еден тип на тежок синџир (IgG, IgA, IgM или ретко и IgD) или само еден лесен синџир (капа или ламбда). Парапротеинот е составен од имуноглобулин кој е со идентични карактеристики на големина и полнеж, со миграција со дискретен опсег на серумска или уринарна електрофереза што ја овозможува и нивната идентификација.

Особено кај миелом, создавањето на имуноглобулински лесни синџири (Бенс Џонсонов протеин) може да го надмине она на тешките синџири, што резултира со неспособност да се соберат во целата молекула на имуноглобулини. Понекогаш малигните клеточни клонови ќе произведат само лесни синџири и нема да синтетизираат тешки синџири.

Овој слободен лесен синџир, поради неговата ниска молекуларна тежина, не е задржан од гломеруларната базална мембрана и минува слободно во урината. Нормално не се открива во серумот, освен ако е присутна бубрежна инсуфициенција.

Парапротеините може да се појават во серумот претходно или поради миелом или поради лимфопролиферативни нарушувања како што е лимфомот. Тие исто така може да бидат инцидентни наоди (моноклонална гамопатија со неодредено значење МГНЗ). Преваленцијата на МГНЗ постепено се зголемува од околу 1-2% на возраст од 50-60 години до 5-8% кај оние над 80 и е поврзана со зголемен ризик од развој на миелом или лимфопролиферативни болести. Во една голема холандска студија базирана на популацијата, кумулативната инциденција на прогресија на МГНЗ кон овие болести изнесуваше 0,4% годишно, при што факторите на ризик ги зголемуваа нивоата на серумскиот парапротеин и IgG или IgA изотипот. Студијата на клиниката „Мајо“ покажа дека субјектите со парапротеин на IgM развиле лимфопролиферативно нарушување со стапка од околу 1,5% годишно.

МГНЗ обично се со ниски концентрации (обично помалку од 9-10 g/L) и нивната концентрација не се зголемува во период на набљудување од месеци до години. Тие почесто се со тежок синџир на IgG и не се поврзани со супресија на нормалните нивоа на имуноглобулини, ниту со присуство на слободни лесни синџири во урината.

Парапротеините поврзани со малигната болест, од друга страна, се присутни со повисоки концентрации (обично поголеми од 10 g/L). Ако се открие рано кога нивната почетна концентрација е ниска, таа концентрација се зголемува со текот на времето. Тие често се асоцирани со други клинички абнормалности, депресија на нормални нивоа на имуноглобулини, а понекогаш и присуство на слободни лесни синџири во урината.

Парапротеините во оваа категорија со тежок синџир на IgM се поврзани со лимфоми или ХЛЛ, додека IgG, IgA со миелом.

Присуството на⁵ слободни лесни синџири е многу почесто кај миелом од лимфом и слободните лесни синџири се поврзани со амилоид.

Имунолошки иследувања

Ниво на имуноглобулин (Ig): мерење на нивоата (во серумот или друга течност) на IgG, IgA и IgM. Означената височина на само една класа антитела, особено ако е поврзана со редукција на други имуноглобулини, укажува на можното присуство на парапротеин. Дополнително, забележително намалување на имуноглобулинот кај сите класи може да укаже на слободен лесен синџир кој продуцира миелом.

Серумска електрофореза: поделбата на протеините врз основа на нивниот полнеж е примарен метод за идентификација на парапротеин.

Како и да е, серумските парапротеини, особено на IgM или IgA изотипот, понекогаш може да се пропуштат на серумска електрофореза. Ова се случува најчесто поради

⁵Sirohi B, Powies R, Sirohi B, Powies R, Multiple myeloma. Lancet 2004 Mar 13;

комиграцијата на парапротеинот со група на други големи серумски протеини или поради тоа што количината е многу мала.

Затоа, за да се исклучи најголемиот дел од серумскиот парапротеин, на минимум, се сугерира дека нивоата на имуноглобулини и серумска електрофореза треба да се нарачаат. Маскирани парапротеини или многу мали парапротеини може да се детектираат само со имунофiksација.

Електрофореза на урина

Исто така, може да се пропушти да се определат парапротеините во серумот во случај да се произведуваат само протеини со слободни лесни синџири бидејќи тие обично може да се идентификуваат само со урина. Ако се произведуваат значителни количини на протеини со слободни лесни синџири, обично се јавува значително намалување на серумските имуноглобулини. Парапротеините на урина се откриени со електрофореза и имунофiksација.

Со цел сигурно да се исклучи парапротеин, треба да се изработи електрофореза од серумот и урината.

Имунофiksација (IFX): примерок подложен на електрофореза во матрица е инкубиран во одделни ленти со селективни антитела за секој од тешките (G, M, A) и лесни (k, l) синџири.

Ќе реагира само парапротеин со еден тежок синџир и еден единствен лесен синџир (на пример, IgG), или само една класа на лесен синџир, ако се произведуваат само слободни лесни синџири. Мора да се спроведе имунофiksација со цел да се потврди моноклоналноста на наводниот парапротеин.

Електрофореза на серум и урина ќе ги идентификува повеќето парапротеини на количини поголеми од околу 3-5 g/L. Сепак, за целосно исклучување на парапротеин, имунофiksација треба да се назначи бидејќи ќе идентификува многу помали парапротеини и оние што се маскирани, бидејќи тие мигрираат во нормални протеински групи на електрофореза.

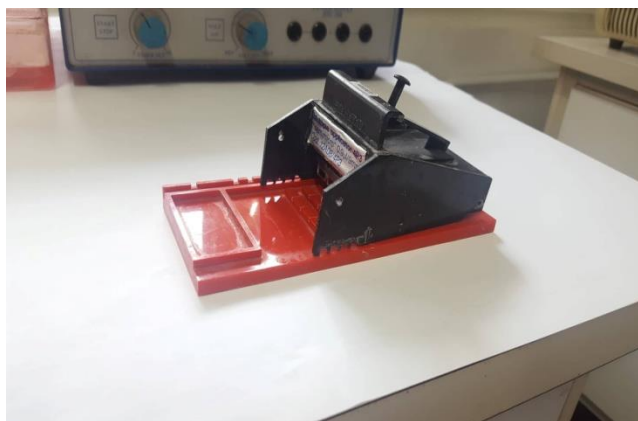
Подготовка на пробата за анализа

Серумска епрувета (без антикоагуланс) се центрифугира 5 минути на 3000 rpm (вртежи во минута). Одвоениот серум се нанесува на плоча за електрофореза (слика 1) која потоа се аплицира во када за електрофореза. Лентите се бојат во PONCKO боја и се плакнат во 5% оцетна киселина. Се чита дали има присуство на парапротеин.

Елфореграм

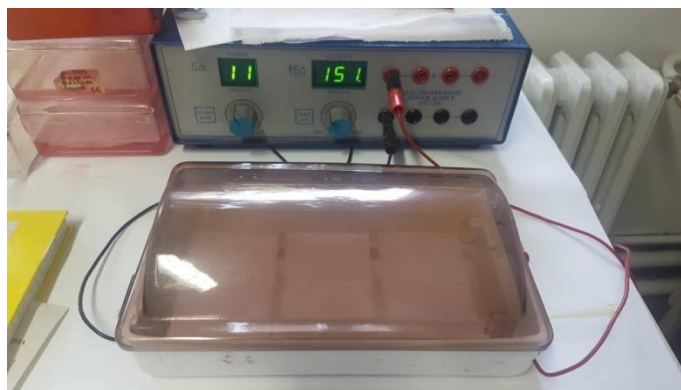
Претставува електрофореза на серумски протеини (докажување на парапротеин). Серумот добиен со центрифугирање на венска крв се нанесува на специјални CELLO GEL ленти кои се наоѓаат во кадиката за електрофореза со веронален пуфер. Под дејство на електрична струја со јачина од 150 V за време од 60 минути се издвојуваат бараните протеински фракции.⁶

Помошна опрема: када за електрофореза, апарат за електрофореза, пипетор, филтер-хартија.



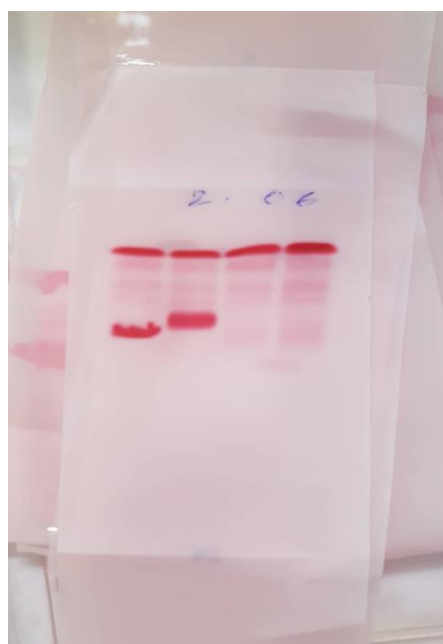
Слика бр.4 (Пипетор)/ Picture no.4 (piper)

⁶Kumar A, Kharfan-Dabaja MA, Glasmacher A, Djulbergovic B. Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a sistemic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2009



Слика бр.5 (Апарат за електрофореза)

Picture no. 5 (Electrophoresis apparatus)



Слика бр.6 (Присуство на парапротеин на позиција еден и два)

Picture no.6 (Presence of paraprophyte at position one and two)

1.7 Терапија

Доколку се јават симптоми, терапијата може да ја намали болката, да ги контролира компликациите од болеста, да ја стабилизира состојбата и да го забави прогресот на болеста. Иако нема лек за мултипниот миелом, со добра терапија состојбата може да се контролира. Стандардни опции за терапија се:

Bortezomib – е првиот одобрен лек во нова класа лекови наречени протеазомни инхибитори. Се администрира интравенски. Предизвикува изумирање на клетките на ракот преку инхибиција на функцијата на протеазомите. Се дава кај новодијагностицирани пациенти и кај пациенти што претходно биле лекувани од мултипен миелом.

Thalidomide – овој лек во почетокот бил користен како седатив и лек против утринско гадење кај бремени жени, но бил забранет за употреба откако се утврдило дека предизвикува сериозни дефекти кај плодот. Меѓутоа, лекот доби одобрување за повторна употреба во 1998 година, најпрво во третман на кожни лезии кај лепрозно болни. Денес се користи и кај новодијагностицирани пациенти од мултипен миелом. Лекот се дава орално.

Lenalidomide – хемиски е сличен со талидомидот, но бидејќи е попотентен и има помалку несакани ефекти, се користи почесто од талидомидот. Се администрира орално. Најчесто се ординира кај пациенти што веќе биле на терапија за мултипен миелом, но често се користи и кај новодијагностицирани.

Хемотерапија, која вклучува земање лекови орално или интравенски за да се уништат клетките на мултипниот миелом, најчесто се одвива во циклуси од неколку месеци со периоди на одмор. Многу често хемотерапијата се дисконтинуира при плато-фазата на ремисија, во која нивото на М-протеини е стабилно. Може да се јави повторно потреба од хемотерапија доколку нивото на М-протеини почне да

расте. Најчесто употребувани лекови за хемотерапија се мелфалан, циклофосфамид, винкристин, доксорубицин и липосомален доксорубицин.

Кортикостероидите, како преднизонот и дексаметазон, со децении се користат во третманот на мултипен миелом. Се даваат во форма на пилули.

Трансплантација на матични клетки – вклучува користење висока доза на хемотерапевт, најчесто мелфалан, заедно со трансфузија на незрели крвни клетки (матични клетки) за да ја заменат заболената или оштетена коскена срцевина. Матичните клетки може да се земат од пациентот или донор и нивното потекло може да биде или од крв или од коскена срцевина.

Радијациона терапија - се користат енергетски бранови со голема јачина за да ги оштетат клетките на миеломот и да го стопираат нивниот раст. Радијационата терапија може да се искористи за брзо намалување на миелома клетките во одредена област, на пример, кога колекција од абнормални плазма клетки формираат тумор (плазмоцитом) кој предизвикува болка или уништува коска.

Најголем број од луѓето што се третирани од миелом со текот на времето повторно им се појавува болеста. А во некои случаи никоја од наброените терапии не помага во намалувањето на растот и ширењето на болеста. Доколку се случи релапс на болеста, лекарот може да предложи повторување на третманот што иницијално помогнал. Друга опција е да се проба третман со некоја од терапиите кои најчесто се користат кај новодијагностицирани, како поединечен лек или комбинација од неколку.

1.8 Податоци за заболени пациенти според СЗО за Р. Македонија

Година	Вкупно заболени пациенти
2015	19
2016	22

2017	25
------	----

Овие податоци се регистрирани во СЗО за Р. Македонија во период од 2015 година, 2016 година и 2017 година за пациенти со мултипен миелом и се совпаѓаат со податоците од ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија.

1.9 Податоци за епидемиологијата на мултипен миелом во светот

Според систематска анализа на глобалната студија на болести од 2016 година, во светски рамки во 2016 година имало 138 509 (со 95% интервал на неизвесност [UI], 121000-155480) случаи на инциденти на мултипен миелом со старосна стандардизирана стапка на инциденција од 2,1 на 100 000 лица (со 95% интервал на неизвесност, 1,8-2,3). Инциденцијата се зголемила за 126% на глобално ниво од 1990 до 2016 година. Трите светски региони со највисока старосна стандардизирана стапка на инциденција за мултипен миелом биле Австралија, Северна Америка и Западна Европа. Трансплантацијата на матични клетки е рутински достапна во земјите со повисок приход, но недостига во Супсахарска Африка и во делови од Блискиот Исток. Во 2016 година беа одобрени леналидомид и бортезомиб во 73 и 103 земји, соодветно.⁷

Според истражувањата за ракот во 2011 година, се проценува дека годишно има околу 86 000 случаи на мултипен миелом на светско ниво, што претставува околу 0,8% од сите нови случаи на рак. Пријавено е дека околу 63 000 испитаници умираат од оваа болест секоја година, што претставува 0,9% од сите смртни случаи од рак. Географски, фреквенцијата е многу нерамномерно распределена во светот, со најголема зачестеност во индустријализираните региони на Австралија, Нов Зеланд, Европа и Северна Америка. Се чини дека инциденцијата и смртноста се стабилни во азиските земји и полека се зголемуваат во западните земји.⁸

Мултипен миелом учествува со 10% од сите хематолошки карциноми, проценува Американското здружение за рак. Во САД ќе бидат дијагностицирани приближно 32.110 нови случаи на мултипен миелом (18.130 кај мажи и 13.980 кај жени) во 2019 година. Ризикот од заболување од мултипен миелом е приближно еден во 125 (0,8%). Околу 12.960 смртни случаи од мултипен миелом (6,990 кај мажи и 5.970 кај жени) се очекува да се појават во 2019 година. Стапките за нови случаи на мултипен миелом не се значително променети во текот на последната деценија, додека стапката на смртност паднала од 3,49 на 3,24 на 100.000 од 2006 до 2016 година. Во САД годишната зачестеност на мултипен миелом е 8,1 случаи кај бели лица на 100.000.⁹

Според истражувањата за рак во Велика Британија, постојат околу 5 700 нови случаи на миеломи секоја година, тоа се 15 секој ден (2014-2016 година). Миеломот е 19-тиот најчест карцином во Велика Британија, со што учествува со 2% од сите нови случаи на рак (2016 година). Кај жените во Велика Британија миеломот е 18-тиот најчест карцином, со околу 2400 нови случаи во 2016 година. Кај мажите во Велика Британија миеломот е 16-ти најчест карцином, со околу 3200 нови случаи во 2016 година. Стапките на зачестеност на миелом во Велика Британија се највисоки кај лица на возраст од 85 до 89 години (2014-2016). Од раните 90-ти години стапките на инциденција на миелом се зголемија за речиси една третина (30%) во Велика Британија. Стапките кај жените се зголемени за околу една петтина (21%) и стапките кај мажите се зголемија за третина (33%). Во текот на последната деценија стапките на инциденција на миелом се зголемија за околу една седмина (15%) во Велика Британија. Стапките кај жените се зголемени за повеќе од една десеттина (12%), а стапките кај мажите се зголемени за околу седмина (15%). Инциденцијата на зачестеност на миеломот се предвидува да се зголеми за 11% во Велика Британија во периодот меѓу 2014 и 2035 година, на 12 случаи на 100 000 луѓе до 2035 година. Миеломот е почест кај црните отколку кај белците и Азијците.¹⁰

⁷Andrew J. Cowan et al, Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016, JAMA Oncol. 2018;4(9):1221-1227. doi:10.1001/jamaoncol.2018.2128, September 2018

⁸Becker N, Epidemiology of multiple myeloma, Recent Results Cancer Res. 2011;183:25-35. doi: 10.1007/978-3-540-85772-3_2.

⁹Dhaval Shah, Karen Seiter What is the prevalence of multiple myeloma (MM)?, Medscape, Chief Editor: Emmanuel C Besa, Updated: Jul 15, 2019, <https://www.medscape.com/answers/204369-92460/what-is-the-prevalence-of-multiple-myeloma-mm>

¹⁰ Cancer Research UK, Myeloma incidence statistics, <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/myeloma>

2. ЦЕЛИ НА СПЕЦИЈАЛИСТИЧКИОТ ТРУД

1. Да се прикаже дијагностицирање на мултипен миелом со одредување парапротеин во серум и урина со електрофореза.
2. Да се утврди на застапеност на мултипен миелом кај пациенти во Република Македонија во периодот од 2015 до 2017 година.
3. Да се прикаже вкупниот број на пациенти што се поставени на стандардна терапија, трансплантација на матични клетки.
4. Да се презентираат резултатите во зависност од возраста, полот и местото на живеење на обработените пациенти.
5. Да се направи споредба на добиените резултати со податоците за Република Македонија и податоците од Светската здравствена организација.

3. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

Анализирани се податоци од пациенти со мултипен миелом кои се дијагностицираат и лекуваат на ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија. Податоците се собрани во период од три години, од 2015 до 2017. Опфатени се со анализа пациенти на возраст над 40 години.

Овој труд е изработен во лабораторијата на ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија.

4. РЕЗУЛТАТИ

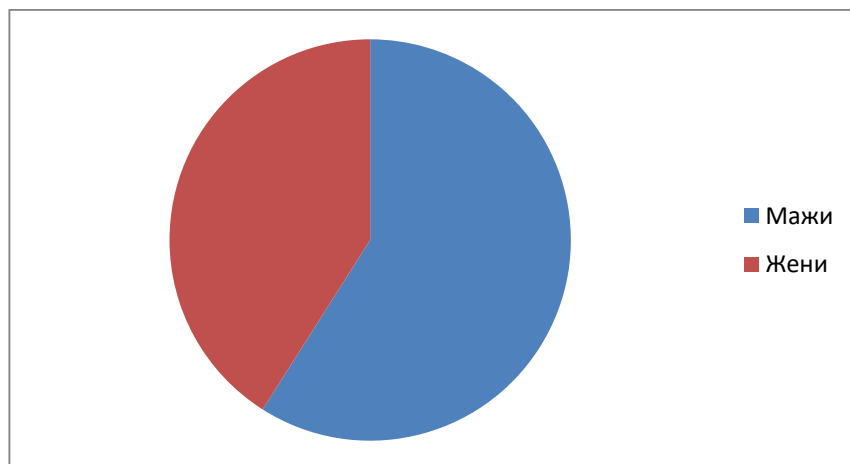
4.1 Резултати за пациенти со мултипен миелом за 2015 година

Во текот на 2015 година беа дијагностицирани 19 пациенти со мултипен миелом со тешки синцири и позитивен парапротеин. Во однос на половата дистрибуција, 59% од пациентите со мултипен миелом се од машкиот пол, а 41 % се од женскиот пол.

Табела бр.1 Распределба на дијагностицирани пациенти според пол во 2015 година

Table 1. Distribution of diagnosed patients by sex in 2015

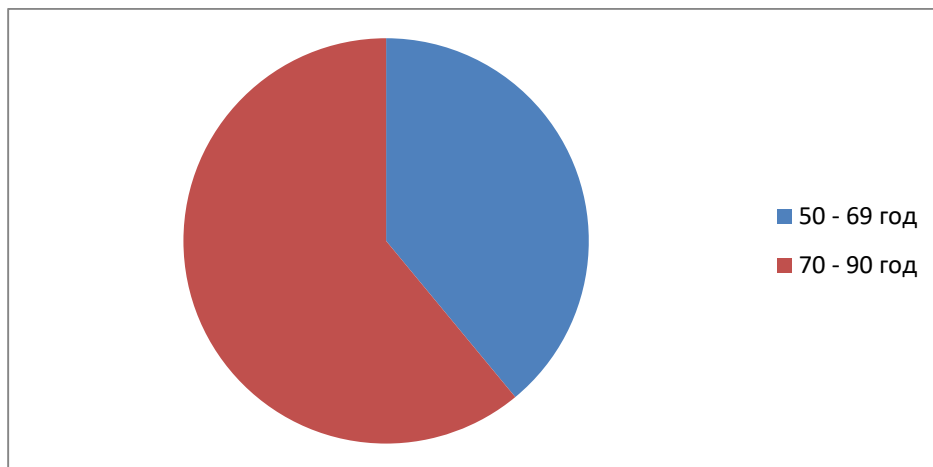
Година	Мажи	Жени
2015	11	8



Графикон бр.1 Графички приказ на податоците прикажани во табела бр.1

Graph No.1 Graphic presentation of data according to table no.1

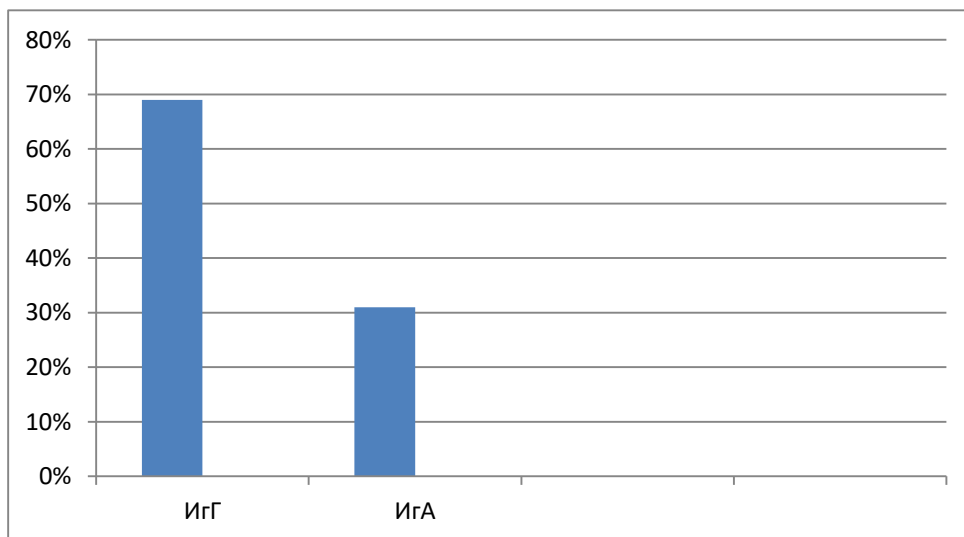
Во однос на дистрибуцијата според возраста има 7 пациенти, односно 39% на возраст од 50 до 69 години и 12 пациенти на возраст од 70 до 90 години, што претставува 61% од вкупниот број дијагностицирани пациенти во 2015 година.



Графикон бр.2 Дистрибуција на пациентите според возраст во 2015 година

Graph No.2 Distribution of patients by age in 2015

На графиконот бр. 2 е прикажана дистрибуција на пациентите според Иг поттип, ИгГ тип доминира кај 69% од пациентите, а ИгА поттип е најден кај 31% од пациентите.



Графикон бр. 3. Графички приказ на дистрибуцијата на пациентите со мултипен миелом според Иг поттип во 2015 година/ Chart No. 3. Graphic presentation of the distribution of patients with MM under the Ig subtype in 2015

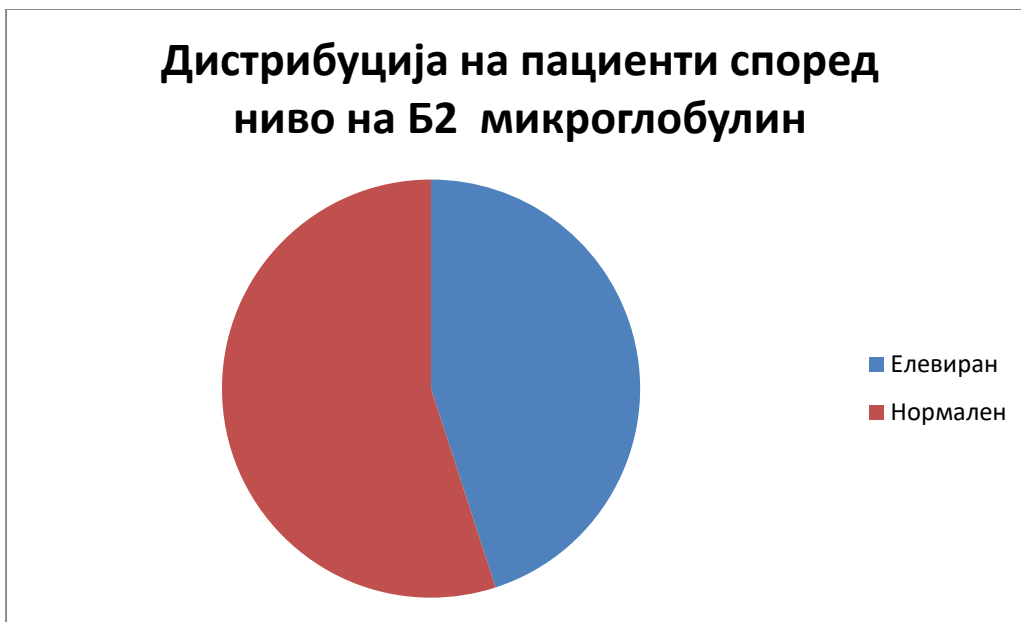
Табела бр.2 Дистрибуција на пациентите со мултипен миелом според бубрежна функција во 2015 година

Table 2. Distribution of patients with MM by renal function in 2015

Бубрежна функција	Број	%
Уредна	8	41%
Нарушена	11	59%

Во оваа табела се прикажани податоци за пациенти кај кои има уредна бубрежна функција и за пациенти кај кои има нарушена бубрежна функција.

Кај 41% од пациентите има уредна бубрежна функција, додека кај 59% има нарушена бубрежна функција.



Граф.4 Дистрибуција на пациентите со мултипен миелом според ниво на Б2-микроглобулин

Graph 4 Distribution of patients with MM according to level of B2 microglobulin

Елевиран Б2-микроглобулин има кај 45 % од пациентите, додека нормален е кај 55% од пациентите.

4.2. Резултати за пациенти со мултипен миелом во 2016 година

Во текот на 2016 година биле дијагностицирани 22 пациенти со мултипен миелом.

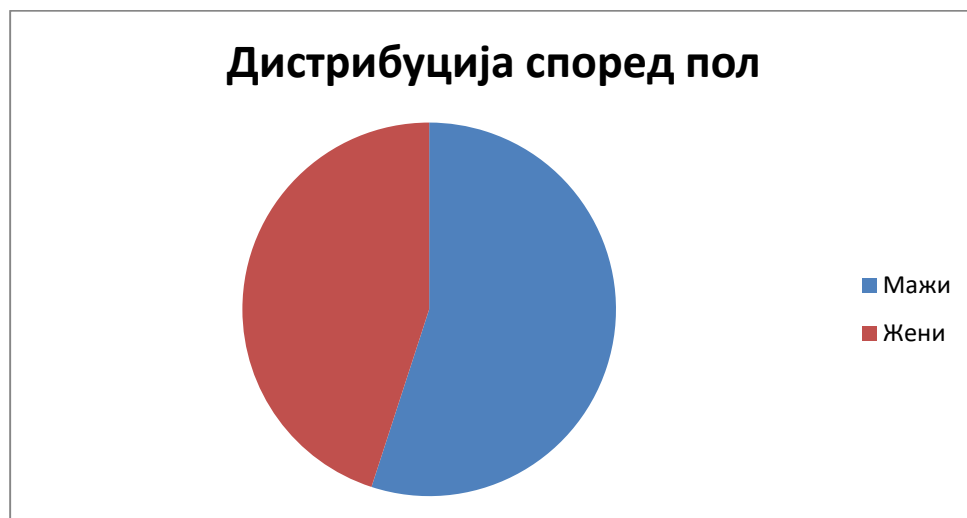
Во однос на дистрибуцијата според полот, 55% од пациентите со мултипен миелом се од машкиот пол, или 12 пациенти, а 45 % се од женскиот пол, или 10 пациенти.

Табела бр.3 Распределба на дијагностицирани пациенти според пол во 2016 година

Table 3. Distribution of patients by sex in 2016

Година	Мажи	Жени
2016	12	10

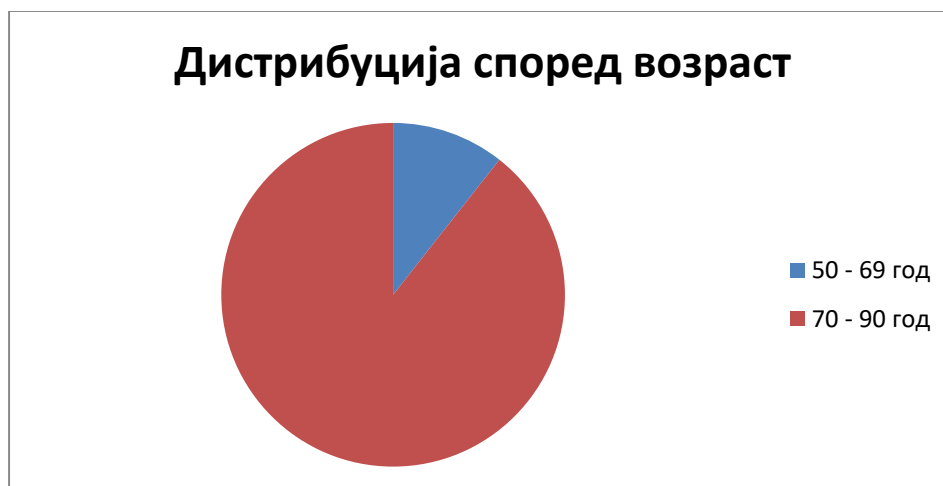
Во 2016 година се дијагностицирани 22 пациенти со мултипен миелом, од кои 12 се мажи, а останатите 10 пациенти се жени.



Графикон бр.5 Графички приказ на податоците прикажани во табела бр.3

Graph No. 5 Graphic presentation of data according to table no.3

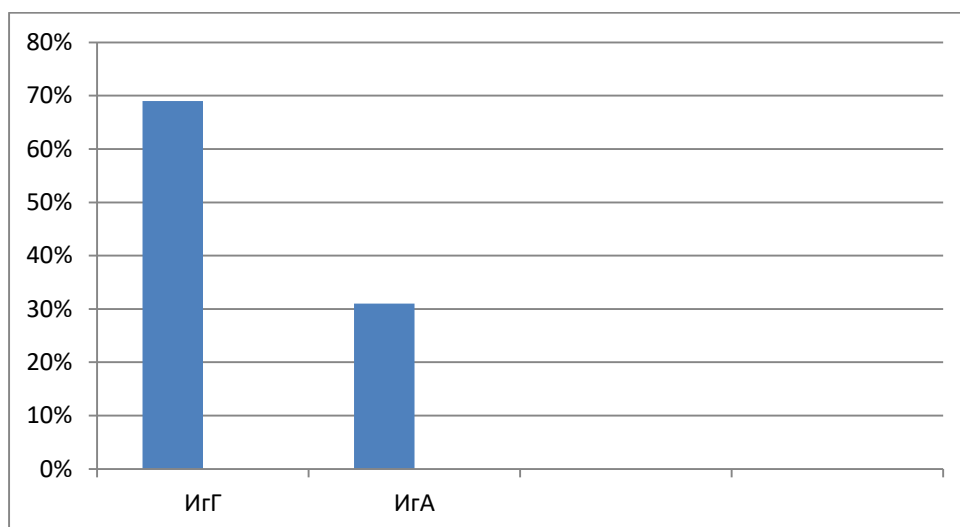
Во однос на дистрибуцијата според возраста, 38% од пациентите биле на возраст од 50 до 69 години и 62% на возраст од 70 до 90 години во 2016 година.



Графикон бр. 6 Дистрибуција на пациентите според возраст во 2016 година

Graph No.6 Distribution of patients by age in 2016

На графиконот број 7 е прикажана дистрибуција на пациентите според Иг поттип, ИгГ тип доминира со 69% од пациентите, а ИгА поттип е најден кај 31% од пациентите.



Графикон бр.7 Графички приказ на дистрибуцијата на пациентите со мултипен миелом според Иг поттип во 2016 година

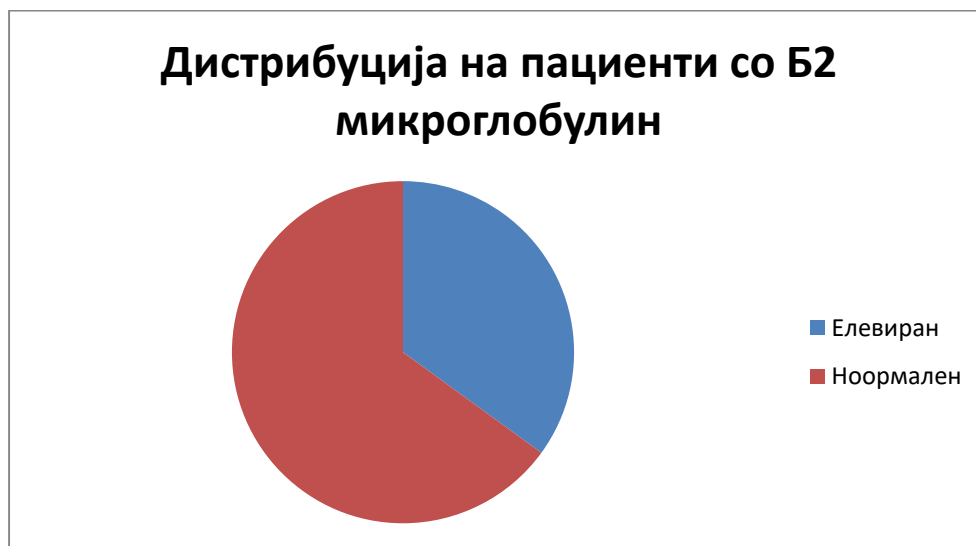
Chart No. 7. Graphic presentation of the distribution of patients with MM under the Ig subtype in 2016

Табела бр.4. Дистрибуција на пациентите со мултипен миелом според бубрежна функција во 2016 година

Table 4. Distribution of patients with MM by renal function in 2016

Бубрежна функција	Број	%
Уредна	9	39%
Нарушена	13	61%

Во оваа табела се прикажани податоци за пациенти со бубрежна функција, 39 % од пациентите имаат уредна бубрежна функција, додека 61 % од пациентите имаат нарушена бубрежна функција.



Графикон бр. 8. Дистрибуција на пациентите со мултипен миелом според ниво на Б2-микроглобулин во 2016 година

Graph 8. Distribution of patients with MM according to level of B2 microglobulin in 2016

4.3 Резултати за пациенти со мултипен миелом за 2017 година

Во текот на 2017 година беа дијагностицирани 25 пациенти со мултипен миелом.

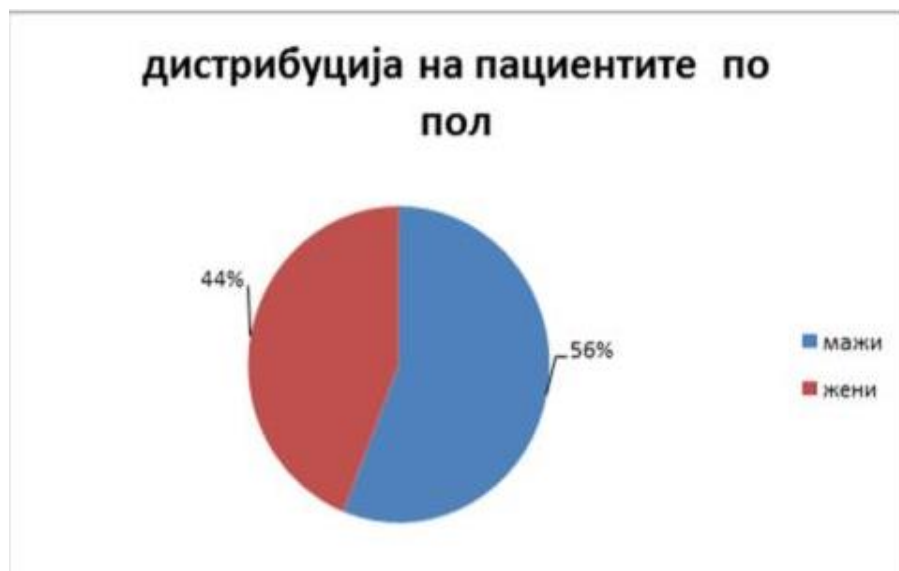
Во однос на распределбата според полот, 56% од пациентите со мултипен миелом се од машкиот пол, а 44% се од женскиот пол.

Табела бр.5 Распределба на дијагностицирани пациенти според пол во 2017 година

Table 5. Distribution of patients by sex in 2017

Година	Мажи	Жени
2017	14	11

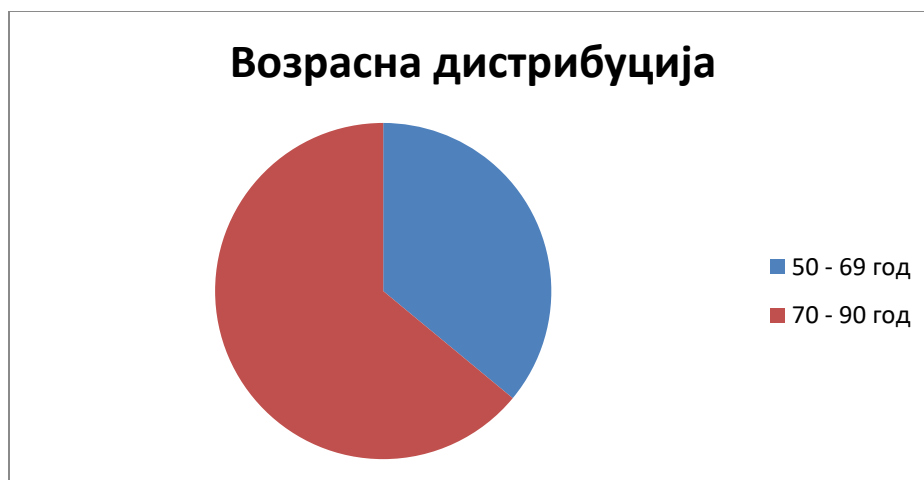
Во оваа табела се прикажани податоци за 2017 година за дистрибуцијата на пациенти според полот, дијагностицирани се 25 пациенти од кои 14 се мажи, а 11 жени.



Графикон бр. 9. Графички приказ на дистрибуцијата на пациентите со мултипен миелом според полот во 2017

Chart 9. Graphic presentation of the distribution of patients with MM according to sex in 2017

Во однос на дистрибуцијата според возраста, 36% се на возраст од 50 до 69 години, а од 70 до 90 години се 64% од пациентите.



Графикон бр. 10. Графички приказ на дистрибуцијата на пациентите со ММ според возраст

Chart no. 10. Graphic presentation of the distribution of patients with MM by age

Лабораториски карактеристики при поставување дијагноза

Седумнаесет пациенти имаа намалени вредности на хемоглобин под 11.0 g/dL, во однос на дистрибуцијата според вредности на леукоцити и тромбоцити, 15 пациенти имаат намалени вредности на истите.

Кај 100% од пациентите има позитивен парапротеин добиен со електрофореза квалитативно нотиран. Средна вредност на ниво на тотални протеини е 93,5 g/L.

На граф.11 е прикажана дистрибуцијата на пациентите според Иг поттип, ИгГ тип доминира кај 76% од пациентите, а ИгА поттип е најден кај 24% од пациентите.



Графикон бр. 11. Графички приказ на дистрибуцијата на пациентите со ММ според
Иг поттип во 2017

Chart no. 11 Graphic presentation of the distribution of patients with MM according to
the Ig subtype

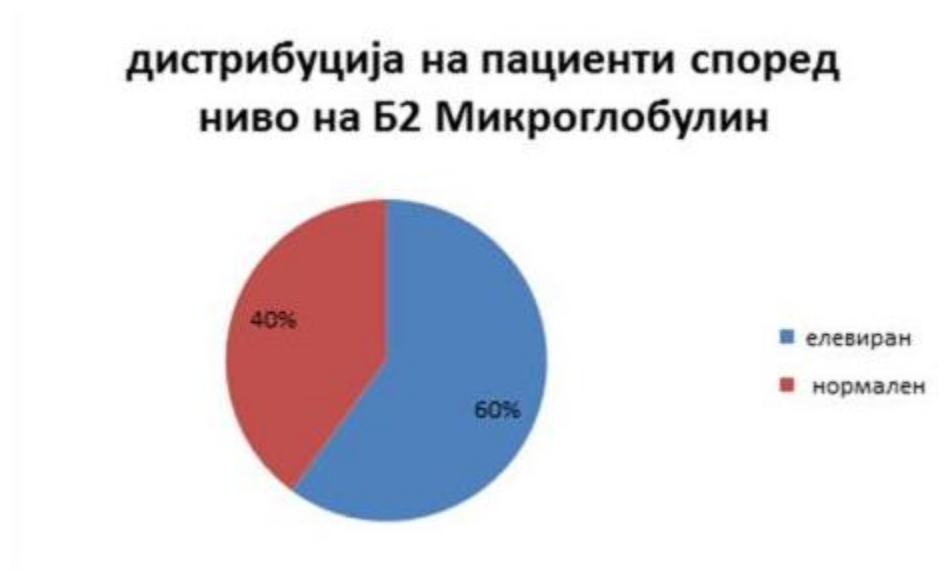
Бенс Џонсонов протеин во урина е детектиран кај 100% од пациентите.

Табела бр.6 Дистрибуција на пациентите со ММ според бубрежна функција во
2017 година

Table 6. Distribution of patients with MM by renal function in 2017

Бубрежна функција	Број	%
Уредна	12	48%
Нарушена	13	52%

Во оваа табела се прикажани податоци за пациенти со уредна бубрежна функција и со нарушена бубрежна функција, кај 48 % од пациентите има уредна бубрежна функција, додека кај 52 % од пациентите има нарушена бубрежна функција.



Графикон бр. 12. Дистрибуција на пациентите со мултипен миелом според ниво на Б2-микроглобулин во 2017 година

Graph 12. Distribution of patients with MM according to level of B2 microglobulin in 2017

Хиперкалциемија е најдена кај 78% од пациентите, кај 5 % нотирали се вредности на калциум над 3 mmol/L.

Кај 100% од пациентите беше спроведена хемотерапија, а кај 21% од пациентите и еднократна радиотерапија поради патолошка фрактура на пршлени.

5. ДИСКУСИЈА

- Според прикажаните податоци, со мултипен миелом се дијагностицирани 19 пациенти во 2015 година, 22 пациенти во 2016 година и 25 пациенти во 2017 година.
- Според полот, оваа болест е повеќе застапена кај машкиот пол отколку кај женскиот.
- Според возрасната категорија, најмногу е застапена кај пациенти над 70 години.
- Кај оваа категорија на пациенти е нарушена и бубрежната функција кај поголем број пациенти.
- Податоците што сум ги претставил во специјалистичкиот труд се совпаѓаат со податоците на СЗО.

6. ЗАКЛУЧОЦИ

Мултипен миелом е рак на плазма клетките, вид бели крвни клетки присутни во коскената срцевина. Плазма клетките се одговорни за синтеза на протеини наречени антитела кои помагаат во борбата против инфекции.

Проблемите што се појавуваат од мултипниот миелом се одразуваат на коските, имунолошкиот систем, бубрезите и бројот на црвени крвни клетки.

Во 2015 година се регистрирани 19 пациенти со мултипен миелом, во 2016 година се регистрирани 22 пациенти со мултипен миелом, а во 2017 година се регистрирани 25 пациенти со мултипен миелом.

Според полот, оваа болест е повеќе застапена кај машкиот пол отколку кај женскиот.

Според возраста, оваа болест е повеќе застапена кај пациенти од 70 до 90 години.

Кај поголем дел од пациентите што имаат дијагностициран мултипен миелом нарушена е бубрежната функција.

Резултатите добиени со анализа на податоците добиени од ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија за епидемиологијата на ова заболување се во корелација со податоците на СЗО, како и со податоците во различни земји во светот.

Кај сите пациенти квалитативно е определуван парапротеин во серум и урина со електрофореза за дијагностицирање на мултипен миелом.

7. КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА

- 1.Wadhera RK et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a systematic review. Mayo Clin Proc. 2010;85:933-942.
- 2.Kyle RA et al. IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma. 2009;9:17-18.
- 3.Landgren O, Waxman AJ. Multiple myeloma precursor disease.JAMA 2010 Dec 1; 304(21): 2397-404. Raab MS, Podar K, Breitkreutzl, Richardson PG, Anderson KC, Multiple myeloma. Lancet 2009; 25; 374 (9686): 324-39.
- 4.Sirohi B, Powies R, Sirohi B, Powies R, Multiple myeloma. Lancet 2004 Mar 13; 363(9412): 875-87.
- 5.Kumar A, Kharfan-Dabaja MA, Glasmacher A, Djulbergovic B. Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a sistemic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2009 Jan 21; 101(2): 100-6.
- 6.Petri Oivansen and Marjatta Smisalo Article ID:ebm00325 (015046) © 2012 Duodecim Medical Publications Ltd
- 7.Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, Clark OA, Miladinovic B, Glasmacher A, Kumar A, Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma. Cochrane Database Syst Rev 2010; (3): CD003188.
- 8."Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma)—Patient Version". NCI. 1980-01-01. Archived from the original on 27 July 2016. Retrieved 8 August 2016.
- 9."Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment (PDQ®)—Health Professional Version". NCI. July 29, 2016. Archived from the original on 4 July 2016. Retrieved 8 August 2016.
- 10.World Cancer Report 2014. World Health Organization. 2014. pp. Chapter 5.13.

11. World Cancer Report 2014. World Health Organization. 2014. pp. Chapter 2.3 and 2.6.
12. Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, Richardson PG, Anderson KC (July 2009). "Multiple myeloma". *Lancet*. 374 (9686): 324–39.
13. "SEER Stat Fact Sheets: Myeloma". NCI Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Archived from the original on 27 July 2016. Retrieved 8 August 2016.
14. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence, Collaborators. (8 October 2016). "Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015
15. GBD 2015 Mortality and Causes of Death, Collaborators. (8 October 2016). "Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015". *Lancet*.
16. "Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment". National Cancer Institute. 1980-01-01. Retrieved 28 November 2017.
17. Ferri, Fred F. (2013). *Ferri's Clinical Advisor 2014 E-Book: 5 Books in 1*. Elsevier Health Sciences. p. 726.
18. Andrew J. Cowan et al, Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016, *JAMA Oncol*. 2018;4(9):1221-1227. doi:10.1001/jamaoncol.2018.2128, September 2018
19. Becker N, Epidemiology of multiple myeloma, *Recent Results Cancer Res*. 2011;183:25-35. doi: 10.1007/978-3-540-85772-3_2.
20. Dhaval Shah, Karen Seiter, What is the prevalence of multiple myeloma (MM)?, *Medscape*, Chief Editor: Emmanuel C Besa, Updated: Jul 15, 2019,

<https://www.medscape.com/answers/204369-92460/what-is-the-prevalence-of-multiple-myeloma-mm>

21. Cancer Research UK, Myeloma incidence statistics,
<https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/myeloma>